

**VIVIAN KARLA BROGNOLI FRANCO**

**AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E LABORATORIAL  
DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DEFICIÊNCIA  
DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO NA INFÂNCIA  
APÓS TÉRMINO DA REPOSIÇÃO HORMONAL**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis**

**Universidade Federal de Santa Catarina**

**2004**

**VIVIAN KARLA BROGNOLI FRANCO**

**AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E LABORATORIAL  
DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE DEFICIÊNCIA  
DE HORMÔNIO DO CRESCIMENTO NA INFÂNCIA  
APÓS TÉRMINO DA REPOSIÇÃO HORMONAL**

**Trabalho apresentado à Universidade  
Federal de Santa Catarina para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Presidente do Colegiado do Curso: Dr. Ernani Lange de S. Thiago**

**Orientadora: Dra. Marilza Leal Nascimento**

**Co-orientador: Dr. Paulo César Alves da Silva**

**Florianópolis**

**Universidade Federal de Santa Catarina**

**2004**

Franco, Vivian Karla Brognoli.

Avaliação antropométrica e laboratorial de pacientes com diagnóstico de deficiência de hormônio do crescimento após término da reposição hormonal / Vivian Karla Brognoli Franco- Florianópolis, 2004.

43p.

Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal de Santa Catarina – Curso de Graduação em Medicina.

1. Hormônio do crescimento 2. /Deficiência 3. Hipopituitarismo I. Título

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, que guia meu caminho.

A meus pais, Wellington Silveira Franco e Silvia Teresinha Brognoli Franco pelo apoio contínuo, principalmente nas horas de maior dificuldade.

A minha orientadora, Dra. Marilza Leal Nascimento, minha imensa gratidão pela orientação, paciência, disponibilidade e ensinamentos enriquecedores referentes à relação médico-paciente.

Aos médicos Dr. Paulo César Alves da Silva e Dr. Genoir Simoni pela orientação prestada no decorrer do trabalho.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital Infantil Joana de Gusmão, em especial às funcionárias Maria Dolores Fidelis de Oliveira e Maria Helena Santos, pela atenção dispensada na busca e fornecimento de prontuários médicos.

Ao laboratório do Hospital Infantil Joana de Gusmão, pela disponibilidade na realização dos exames avaliados neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Fontoura Freitas pelo auxílio prestado nos procedimentos estatísticos.

A minha prima Mirella Brognoli, meu irmão Wellington Brognoli Franco e minha amiga Janaína Santos, pelo auxílio na formatação deste trabalho.

Aos funcionários da Biblioteca Setorial do Hospital Universitário, pela colaboração na busca das referências.

As minhas amigas Patrícia Viviane Medeiros e Amanda Heinen pelo carinho e amizade dispensados ao longo do curso e pelos momentos gratificantes de convívio.

Aos pacientes participantes, que dispuseram de seu tempo para colaborar com a pesquisa, sem os quais este trabalho não poderia ser realizado.

# SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
RESUMO.....	vi
SUMMARY.....	vii
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVOS.....	05
2.1 Objetivo geral.....	05
2.2 Objetivos específicos.....	05
3 MÉTODO.....	06
3.1 População de estudo.....	06
3.2 Procedimentos.....	07
3.3 Análise estatística.....	11
4 RESULTADOS.....	12
5 DISCUSSÃO.....	17
6 CONCLUSÕES.....	24
7 REFERÊNCIAS.....	25
NORMAS ADOTADAS.....	30
APÊNDICES.....	31
Apêndice 1.....	32
Apêndice 2.....	35
ANEXOS.....	37
Anexo 1.....	38
Anexo .....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>CC</b>	Circunferência da cintura
<b>GHRH</b>	Growth hormone releasing hormone/ Hormônio liberador de hormônio do crescimento
<b>GHRs</b>	Growth Hormone Research Society
<b>HC</b>	Hormônio do crescimento
<b>HDL</b>	High density lipoprotein/ Lipoproteína de alta densidade
<b>IC</b>	Índice de conicidade
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>IGF-1</b>	Insulin growth factor-1/ Fator de crescimento insulina-símile-1
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein/ Lipoproteína de baixa densidade
<b>NCHS</b>	National Center for Health Statistics
<b>SAME</b>	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
<b>T<sub>4</sub> livre</b>	Tiroxina livre
<b>TTI</b>	Teste de tolerância à insulina
<b>TSH</b>	Thyroid-stimulating hormone/ Hormônio estimulador da tireóide

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever características antropométricas e laboratoriais de pacientes após término do tratamento com HC.

**Método:** Estudo observacional, descritivo, transversal, de 14 pacientes após tratamento com HC, há pelo menos um ano, atendidos no SEP- HIJG. Para avaliação antropométrica, utilizou-se o IC. Para avaliação laboratorial, utilizou-se o TTI, dosagens séricas de IGF-1, colesterol total e frações, triglicerídeos, linfócitos T e B, fibrinogênio e proteína C reativa.

**Resultados:** Observou-se que oito pacientes (57,14%) eram do sexo masculino, dez (71,43%) eram portadores de deficiência isolada de HC e quatro (28,57%) de hipopituitarismo. À avaliação laboratorial, cinco portadores de deficiência isolada (50%) e os quatro portadores de hipopituitarismo (100%) apresentaram deficiência de HC. Em relação aos deficientes ao reteste, a média de IC foi de 1,13 +/- 0,05; quatro (44,5%) apresentaram aumento de colesterol total, sendo três (75%) portadores de hipopituitarismo; LDL-colesterol estava aumentado em três (33,33%), todos com hipopituitarismo; quatro (44,5%) apresentaram HDL-colesterol diminuído, sendo três (75%) portadores de hipopituitarismo; dois pacientes (22,22%), portadores de hipopituitarismo, apresentaram triglicerídeos aumentados. Verificou-se que três pacientes deficientes (33,33%) apresentaram linfócitos T diminuídos, sendo um (25%) portador de hipopituitarismo; cinco (55,5%) apresentaram linfócitos B elevados, sendo três (60%) portadores de hipopituitarismo. Nenhum apresentou alteração de fibrinogênio e dois pacientes (22,22%), com deficiência isolada, apresentaram proteína C reativa elevada..

**Conclusões:** Após término do tratamento, os pacientes podem manter a deficiência de HC, com alterações lipídicas e dos níveis séricos de linfócitos T, B e proteína C reativa. As alterações tendem a ser mais freqüentes em portadores de hipopituitarismo.

## SUMMARY

**Objective:** To describe anthropometric and laboratory characteristics of patients after the end of Growth Hormone (GH) treatment.

**Method:** Observational, descriptive and cross-sectional study of 14 patients who have completed GH treatment at least one year ago and have been assisted in the Endocrine Division of HIJG. For anthropometric evaluation, it was used the measure of IC. For laboratory evaluation, it was used the insulin tolerance test, serum levels of IGF-1, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides, lymphocyte subsets T and B, fibrinogen and C-reactive protein.

**Results:** It was observed that eight patients (57,14%) were male, ten (71,43%) presented GH isolated deficiency and four (28,57%) presented hypopituitarism. The median of IC of deficient patients was 1,13  $\pm$  0,05. At laboratory evaluation, five of ten patients (50%) with GH isolated deficiency and four with hypopituitarism (100%) presented deficiency of GH at retest. Among deficient patients, four (44,5%) presented elevated total cholesterol, three of them (75%) had hypopituitarism; LDL-cholesterol was elevated in three (33,33%), all of them had hypopituitarism; HDL-cholesterol was decreased in four (44,5%), three of them (75%) had hypopituitarism; two patients (22,22%) presented elevated triglycerides, both with hypopituitarism. It was observed that three patients (33,33%) presented lymphocyte subset T decreased, two of them (66,67%) had hypopituitarism; five (55,5%) presented elevated lymphocyte subset B, three of them (75%) had hypopituitarism. None of deficient patients presented alterations in fibrinogen and two of them (22,22%), both with GH isolated deficiency presented elevated C-reactive protein.

**Conclusions:** After the end of treatment, patients may maintain GH deficiency, with alterations of serum levels of total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, lymphocyte subsets T and B and C-reactive protein. These alterations have a tendency to be more frequent in patients with hypopituitarism.



# 1 INTRODUÇÃO

A deficiência de hormônio do crescimento (HC) em adolescentes e adultos jovens é uma síndrome clínica associada a alterações metabólicas e geralmente está relacionada a antecedentes de doenças hipofisárias e à história de deficiência de HC na infância<sup>1</sup>. Em crianças, a deficiência deste hormônio é comumente idiopática, mas pode estar também associada a outras deficiências hormonais hipofisárias<sup>2</sup>. A secreção insuficiente de HC apresenta uma frequência populacional estimada de 1:5000 nascidos vivos<sup>2</sup>. A incidência de deficiência de HC em adultos ainda não é conhecida. No entanto, as estatísticas baseadas em cirurgias de tumores hipofisários e hipotalâmicos sugerem uma estimativa indireta anual de dez pessoas para cada um milhão de habitantes<sup>1</sup>.

Diferentemente do que ocorre com outras deficiências endócrinas, em que a terapia de reposição se prolonga durante a vida adulta, o tratamento com HC é freqüentemente interrompido quando a estatura alvo final é alcançada<sup>3</sup>. A secreção máxima de HC ocorre na puberdade e, embora diminua com a idade, persiste por toda a vida; por isso a conduta de interromper o tratamento com HC após atingir a estatura final tem sido questionada<sup>4</sup>. Em adultos, não há sinais clínicos indicativos da deficiência de HC tão evidentes como nas crianças<sup>4</sup>, em que a baixa estatura e a diminuição da velocidade de crescimento estão presentes<sup>5</sup>. Assim sendo, doenças hipotálamo-hipofisárias e história de deficiência de HC na infância são os maiores indícios de deficiência de HC em adultos<sup>6</sup>.

O HC é um hormônio anabólico, indutor da síntese proteica e lipolítico<sup>7</sup>, secretado pelas células somatotrópicas da adenohipófise<sup>7</sup>. Na corrente sanguínea circula por alguns minutos, sofrendo captação pelos hepatócitos, onde é convertido em fatores de crescimento (IGFs), sendo o IGF-1 o mais importante<sup>7</sup>. Portadores de deficiência de HC apresentam níveis de IGF-1 reduzidos<sup>2</sup>, porém doenças hepáticas crônicas, *diabetes mellitus* tipo 2 ou hipotireoidismo também podem cursar com níveis de IGF-1 diminuídos<sup>6</sup>.

Devido às ações anabólica e lipolítica do HC, sua deficiência causa anormalidades da composição corporal em adultos<sup>4,8</sup>. O aumento da gordura corporal, predominantemente em região abdominal, com o conseqüente aumento da circunferência da cintura, geralmente está presente em adultos com deficiência de HC<sup>4</sup>. A relação entre deficiência de HC em adultos e

obesidade central tornou-se mais evidente após a realização de estudos que demonstraram não só uma redução da quantidade de adipócitos<sup>9</sup>, como também sua redistribuição periférica após a reintrodução da terapia hormonal<sup>9</sup>.

A deficiência do eixo HC- IGF-1 está relacionada a alterações bioquímicas que podem predispor ao desenvolvimento de aterosclerose<sup>1,10</sup>. Adultos com deficiência de HC, quando comparados a adultos não deficientes, apresentam níveis de colesterol total e LDL-colesterol superiores<sup>11</sup>, podendo apresentar também redução de HDL-colesterol e hipertrigliceridemia<sup>10</sup>. Adultos com hipopituitarismo, definido como deficiência de dois ou mais hormônios hipofisários, segundo a GHRS<sup>12</sup>, podem ainda apresentar aumento dos níveis de fibrinogênio<sup>1</sup> e proteína C reativa<sup>13</sup>, o que contribui para o perfil aterogênico frequentemente verificado nestes pacientes<sup>1</sup>. Tais achados, em conjunto com alterações antropométricas, apontam para um risco aumentado de morbidade e mortalidade cardiovasculares, sendo infarto agudo do miocárdio, falência cardíaca e acidente vascular cerebral as principais causas de mortalidade em portadores de deficiência de HC sem terapia de reposição hormonal na vida adulta<sup>4,14</sup>.

A concepção de um eixo neuro-endocrino-imune foi proposta há mais de 50 anos<sup>15</sup>. O HC seria um componente central deste eixo, estimulando a proliferação de timócitos, a atividade citotóxica das células *natural killer* e a proliferação de linfócitos<sup>15</sup>. Estudos em animais sugerem o envolvimento do eixo HC-IGF-1 na modulação das imunidades humoral e celular<sup>1</sup>. Adultos com deficiência de HC frequentemente não apresentam sinais clínicos sugestivos de comprometimento da imunidade, porém ainda faltam estudos para estabelecer uma relação direta entre deficiência de HC e imunidade em humanos<sup>1</sup>.

A deficiência de HC em adultos pode estar associada, portanto, a anormalidades antropométricas, metabólicas e imunológicas<sup>16</sup>. Estudos realizados com adultos portadores de deficiência de HC na infância sugerem que tais pacientes sejam retestados após término do tratamento, com o objetivo de selecionar os pacientes que mantêm a deficiência e seriam, portanto, beneficiados com a reintrodução do tratamento hormonal<sup>17</sup>. Dos adultos jovens que completam o tratamento com HC, 26 a 50% apresentam respostas normais ao reteste de provocação da secreção de HC<sup>6</sup>. A falta de normalização da secreção deste hormônio é mais freqüente em pacientes com hipopituitarismo<sup>6</sup>.

Apesar das várias características clínicas sugestivas, ainda não foram estabelecidos critérios específicos para o diagnóstico da deficiência de HC em adultos. Com o intuito de padronizar o diagnóstico e tratamento destes pacientes, algumas diretrizes foram formuladas

pela GHRS<sup>12,17</sup>. Clinicamente, a deficiência de HC em adultos deve ser considerada em indivíduos com evidência de doença hipotálamo-hipofisária ou que receberam irradiação sobre esta área, e naqueles com diagnóstico de deficiência de HC durante a infância<sup>12</sup>. Em adultos com doença hipotálamo-hipofisária de causa orgânica, a deficiência de HC está fortemente relacionada ao número de outras deficiências hipofisárias, variando de 45% quando nenhum outro déficit hormonal está presente até aproximadamente 100%, na presença de três ou quatro deficiências adicionais<sup>8</sup>. O diagnóstico laboratorial é estabelecido através de testes provocativos da secreção de HC. O TTI, que avalia a secreção de HC induzida pela hipoglicemia, é o teste de escolha<sup>12, 18</sup>. A hipoglicemia induzida pela insulina libera HC por estímulo adrenérgico e o teste é considerado efetivo se a glicemia for inferior a 40 mg/dL, ou 50% abaixo do valor basal, ou ainda se o paciente apresentar sintomas hipoglicêmicos<sup>2,19</sup>. É o teste mais adotado, e, segundo estudo realizado por Galleway<sup>20</sup>, é seguro, com baixa ocorrência de efeitos adversos, como palidez e lipotímia<sup>20</sup>. Indivíduos sem deficiência de HC geralmente respondem à hipoglicemia com um pico de HC maior que cinco  $\mu\text{g/L}$ <sup>12</sup>; resposta inferior a três  $\mu\text{g/L}$  é considerada deficiência grave de HC<sup>12</sup>. O teste é contra-indicado em pacientes com história e/ou evidência eletrocardiográfica de cardiopatia, crises convulsivas ou que estão em uso de beta-bloqueadores. Nestes casos, testes alternativos com valores de corte apropriados são utilizados. O teste de provocação da secreção de HC utilizando-se arginina e GHRH é considerado a melhor alternativa<sup>21</sup>.

Para o diagnóstico de deficiência isolada de HC em pacientes na transição da infância para a vida adulta, Rosenfeld<sup>16</sup> recomenda a utilização de dois testes de provocação da secreção de HC ou um teste provocativo e concentrações séricas reduzidas de IGF-1, ajustadas por idade e sexo. Para pacientes portadores de hipopituitarismo, o autor<sup>16</sup> propõe um teste provocativo e/ou baixas concentrações de IGF-1. Além dos critérios laboratoriais, a GHRS recomenda também a reavaliação clínica destes pacientes, com a verificação de medidas antropométricas<sup>12</sup>.

Antes de indicar testes para verificação da secreção de HC, é necessário descartar outras doenças que podem simular ou ocorrer simultaneamente à deficiência de HC. Doenças hipotalâmicas (irradiações, processos infiltrativos primários ou metastáticos, trauma) e/ou hipofisárias (adenomas, neoplasias metastáticas, cirurgias selares, irradiação craniofacial), doença de Addison e síndrome de Cushing podem levar à deficiência de HC em adultos<sup>6,12</sup>. A

importância de reconhecer estas diversas etiologias é que, a partir do conhecimento das mesmas, pode-se determinar a conduta terapêutica apropriada para cada caso<sup>6</sup>.

Este estudo foi proposto com o objetivo de avaliar, a partir de parâmetros clínicos e laboratoriais, pacientes com diagnóstico de deficiência de HC na infância, após término da terapia de reposição hormonal.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Identificar os pacientes com diagnóstico de deficiência de hormônio de crescimento (HC) na infância e que mantêm a deficiência após término da reposição hormonal, atendidos no Serviço de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Infantil Joana de Gusmão.

### **2.2 Objetivos específicos**

1. Descrever se os pacientes com deficiência de HC ao reteste apresentam alterações antropométricas compatíveis com a deficiência em adultos.
2. Verificar se os pacientes com deficiência de HC ao reteste apresentam alterações laboratoriais do perfil lipídico, marcadores imunológicos e inflamatórios.
3. Descrever se as alterações antropométricas e laboratoriais estão presentes tanto em pacientes portadores de deficiência isolada de HC quanto em portadores de hipopituitarismo.

### **3 MÉTODO**

Esta pesquisa foi um estudo de uma série de casos de pacientes tratados com HC na infância após término do tratamento hormonal, do tipo observacional, transversal e de caráter descritivo. Em relação ao eixo temporal, foi um estudo histórico, baseado na revisão de prontuários médicos e contemporâneo, baseado na convocação dos pacientes para avaliações clínica e laboratorial. O estudo foi realizado no Serviço de Endocrinologia Pediátrica (SEP) do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), em Florianópolis, Santa Catarina.

O estudo foi delineado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resoluções 196/96 e 251/97 do Conselho Nacional de Saúde)<sup>22,23</sup> e o projeto de estudo foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, da Universidade Federal de Santa Catarina, sendo registrado sob o número 183/2003, em três de novembro de 2003 (anexo 1).

#### **3.1 População de estudo**

A população de estudo constituiu-se dos casos de pacientes com diagnóstico de deficiência de HC comprovada laboratorialmente e que haviam encerrado o tratamento hormonal, registrados no arquivos do SEP do HIJG, datados de janeiro de 1985 a dezembro de 2002.

#### **Critérios de Inclusão**

- pacientes que apresentavam na ocasião do diagnóstico velocidade de crescimento estatural abaixo do 3º percentil para a idade cronológica<sup>5</sup>, acompanhados pelo gráfico de desenvolvimento pôndero-estatural padronizado pelo NCHS (anexo 2);
- pacientes que foram tratados com HC durante a infância até o final do crescimento e que haviam cessado a terapia de reposição hormonal há pelo menos um ano<sup>24</sup> do início da coleta de dados (02 de dezembro de 2003);

- pacientes portadores de hipopituitarismo e com reposição hormonal ajustada para as demais deficiências há pelo menos três meses do início do estudo;
- pacientes com concentrações séricas de TSH e T<sub>4</sub> livre sem alterações;
- pacientes que aceitaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice 1); nos casos de pacientes menores de 18 anos, o Termo de Consentimento foi assinado pelos responsáveis legais.

### **Crítérios de Exclusão**

- pacientes que não foram encontrados através do endereço ou número telefônico que constavam no prontuário ou através do Serviço de telefonia das Telecomunicações de Santa Catarina (TELESC);
- pacientes que não desejaram participar do estudo.

Foram analisados os prontuários dos 87 pacientes registrados nos arquivos do SEP-HIJG com diagnóstico de deficiência de HC, obtidos no SAME do HIJG. Dos 87 pacientes registrados, 19 haviam encerrado a terapia de reposição com HC há pelo menos um ano do início da coleta de dados. Dos 19 pacientes, três não foram encontrados através dos dados dos prontuários ou pelo Serviço de telefonia da TELESC e dois pacientes não desejaram fazer parte do estudo.

### **3.2 Procedimentos**

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão do estudo foram convidados a participar do mesmo pela orientadora da pesquisa, através de contato telefônico, quando foram explicados os procedimentos e objetivos do estudo. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes foram avaliados clinicamente em um consultório do SEP do HIJG. O período de avaliação dos pacientes foi de 25 de fevereiro a 20 de abril de 2004.

As variáveis estudadas foram:

1. Caracterização da população:

- idade atual (em anos);
- sexo;
- diagnóstico inicial da deficiência hipofisária apresentada na infância (deficiência isolada de HC ou hipopituitarismo);
- duração (em anos) do tratamento com HC;
- período pós-tratamento com HC (em anos).

2. Avaliação antropométrica:

Para avaliação antropométrica foi utilizado o IC, proposto por Valdez<sup>25</sup> com o objetivo de verificar a distribuição abdominal da gordura corporal. Este índice antropométrico está baseado na idéia de que o corpo humano altera de formato, de um cilindro para o de um cone duplo, com o acúmulo de gordura na região da cintura. O IC foi a medida antropométrica escolhida por não estar diretamente relacionado à idade e por estimar a intensidade da distribuição abdominal de gordura<sup>25</sup>, diferentemente do IMC, que não fornece a distribuição abdominal de gordura<sup>36</sup> e a relação cintura-quadril, na qual os valores de corte são estimados para indivíduos acima de 20 anos<sup>25</sup>.

O IC foi calculado utilizando-se a seguinte equação:

$IC = CC / 0,109 \sqrt{(PC/AI)}$ , onde CC é a medida da circunferência da cintura, medida em metros, PC é o peso corporal em quilogramas (Kg) e AI é a estatura em metros. A faixa teórica do IC é de 1,00 (cilindro perfeito) a 1,73 (cone duplo perfeito)<sup>25</sup>.

A medida da CC, em verificação única, seguiu procedimento descrito por Petroski<sup>26</sup>: o paciente manteve-se em posição ortostática, de frente para a pesquisadora, com a fita métrica passando horizontalmente (de trás para a frente) na região abdominal, em seu menor perímetro. Foi utilizada uma fita métrica flexível com precisão de um milímetro.

A avaliação do peso corporal foi obtida em verificação única, através de balança digital, da marca Filizola<sup>®</sup>, com capacidade para 150 Kg e precisão de 100 gramas (g). No momento da verificação do peso, o paciente encontrava-se sem roupa e pés descalços.

A estatura foi aferida através de verificação única, com estadiômetro milimetrado, da marca Tonelli E Gomes<sup>®</sup>, com ponto zero ao nível do solo. O avaliado encontrava-se na



posição ortostática, pés descalços e unidos, mantendo contato com a parede, e região occipital em contato com o estadiômetro<sup>26</sup>.

### 3. Avaliação laboratorial:

Os exames laboratoriais foram realizados pelo Ciência Laboratório Médico Ltda, com filial no HIJG, e os valores de referência considerados foram os previamente estabelecidos por este laboratório.

#### 3.1 Avaliação do eixo HC –IGF-1

- teste de tolerância à insulina (TTI)

Foi utilizado o TTI em todos os pacientes com deficiência isolada de HC. O teste foi realizado através de jejum a partir das 24 horas do dia anterior; foi aplicado 0,05 a 0,1U/Kg de peso de insulina regular<sup>2,19</sup>, via endovenosa, em *bolus*<sup>2</sup>. Níveis de HC e a glicemia foram medidos nos tempos zero (valor basal), 15, 30, 45 e 60 minutos<sup>2,19</sup>. O teste foi realizado com acompanhamento médico e foi considerado efetivo quando os pacientes apresentaram glicemia inferior a 40 mg/dL ou 50% abaixo do valor basal<sup>19</sup>. A dosagem de HC foi realizada através do método de radioimunoensaio policlonal (Genesis<sup>®</sup>, Genesis, Estados Unidos).

Foram considerados deficientes os que apresentaram níveis inferiores a cinco  $\mu\text{g/L}$ <sup>1,2</sup> ao TTI nos tempos verificados.

Em pacientes com diagnóstico prévio de hipopituitarismo, não foi realizado o TTI<sup>16</sup>.

- Dosagem sérica de IGF-1

Para o diagnóstico da deficiência de HC, considerou-se os níveis de IGF-1 inferiores a 50 ng/mL. A dosagem de IGF-1 foi realizada através do método de quimioluminescência (DPC<sup>®</sup>, DPC, Estados Unidos).

### 3.2 Avaliação do perfil lipídico

O metabolismo lipídico foi verificado através das dosagens séricas de:

- colesterol total, através do método enzimático (Labtest<sup>®</sup>, Labtest, Brasil);
- HDL-colesterol, através do método de precipitação com sulfato de dextrona (Labtest<sup>®</sup>, Labtest, Brasil);
- Triglicerídeos, através do método enzimático colorimétrico (Labtest<sup>®</sup>, Labtest, Brasil).

Os valores de LDL-colesterol sérico foram calculados pela fórmula de Friedwald<sup>27</sup>, a saber:

$$\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - (\text{HDL-colesterol} + \text{triglicerídeos}/5).$$

Os valores séricos de referência utilizados foram:

- colesterol total: inferior a 200 mg/dL;
- LDL-colesterol: inferior a 100 mg/dL;
- HDL-colesterol: superior a 40 mg/dL;
- Triglicerídeos: inferior a 150 mg/dL.

### 3.3 Avaliação dos marcadores imunológicos e inflamatórios

- marcadores imunológicos:

- linfócitos T (subtipo CD3+) e B (subtipo CD19+) séricos, através do método de citometria de fluxo.

Foram verificados os subtipos CD3+ e CD19+ para linfócitos T e B, respectivamente, pois são estes os subtipos de linfócitos dosados pelo laboratório.

- marcadores inflamatórios:

- fibrinogênio e proteína C reativa séricos.

A dosagem de fibrinogênio foi realizada através do método coagulométrico (BioBras<sup>®</sup>, BioBras, Brasil) e a de proteína C reativa pelo método de turbidimetria (BioClin<sup>®</sup>, Quibasa, Brasil).

Os valores séricos de referência utilizados foram:

- Linfócitos T (subtipo CD3+): 700 a 3462 células/mm<sup>3</sup> ;
- Linfócitos B (subtipo CD19+): 61 a 425 células/ mm<sup>3</sup>;
- Fibrinogênio: 1,5 a 3,75 g/L;
- Proteína C reativa: inferior a 6 mg/dL.

Todos os dados foram colhidos pela pesquisadora e registrados em ficha de coleta de dados previamente estabelecida (apêndice 2).

### **3.3 Análise Estatística**

Os resultados foram estruturados em uma base de dados, utilizando-se o programa Epidata<sup>®</sup> 3.02 e o programa Excel<sup>®</sup> 2000 (Microsoft<sup>®</sup>). As medidas descritivas utilizadas para as variáveis estudadas foram média, mediana, desvio padrão e tabelas de frequência.

## 4 RESULTADOS

Foram avaliados 14 pacientes que completaram o tratamento com HC há pelo menos um ano do início do estudo, assistidos no Serviço de Endocrinologia Pediátrica (SEP) do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes após término do tratamento com hormônio do crescimento, segundo o sexo.

<b>Sexo</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Masculino	8	57,14
Feminino	6	42,86
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100,00</b>

Fonte: protocolo de estudo aplicado no SEP-HIJG, em 2004.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes após término do tratamento com hormônio do crescimento, segundo o tipo de deficiência hipofisária apresentada na infância.

<b>Tipo de deficiência hipofisária</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Deficiência isolada de HC	10	71,43
Hipopituitarismo	4	28,57
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100,00</b>

Fonte: protocolo de estudo aplicado no SEP-HIJG, em 2004.

O TTI foi realizado nos dez pacientes portadores de deficiência isolada de HC, sendo que cinco pacientes (50%) mantiveram a deficiência de HC ao reteste.

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes após término do tratamento com hormônio do crescimento, segundo a concentração sérica de IGF-1.

<b>Concentração sérica de IGF-1</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Pacientes com concentração de IGF-1 < 50 mg/dL	9	64,29
Pacientes com concentração de IGF-1 > 50 mg/dL	5	35,71
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>100,00</b>

Fonte: protocolo de estudo aplicado no SEP-HIJG, em 2004.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes com concentração sérica de IGF-1 inferior a 50 mg/dL, segundo o tipo de deficiência hipofisária apresentada na infância.

<b>Deficiência de IGF-1</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Pacientes portadores de deficiência isolada de HC	5	55,5
Pacientes portadores de hipopituitarismo	4	44,5
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100,0</b>

Fonte: protocolo de estudo aplicado no SEP-HIJG, em 2004.

Dos nove pacientes que apresentaram deficiência do eixo HC-IGF-1, sete (77,78%) eram do sexo masculino.

Tabela 5 – Idade atual, idade ao término do tratamento, período pós-tratamento e duração do tratamento com hormônio do crescimento, em anos, dos pacientes deficientes ao reteste.

	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mínimo</b>
Idade atual	21,22	22	4,54	27	15
Idade ao término do tratamento	16,9	16,5	2,68	20	13,5
Período pós-tratamento	4,5	4	2,09	7,0	1,5
Duração do tratamento	8,33	10	3,72	11	1

Fonte: protocolo de estudo aplicado no SEP-HIJG, em 2004.

Em relação aos valores de Índice de Conicidade dos pacientes com deficiência de hormônio do crescimento ao reteste, as medidas descritivas verificadas foram: 1,13 +/- 0,05 (média +/- desvio padrão), com valores máximo de 1,2 e mínimo de 1,05, respectivamente, e mediana 1,12.

Tabela 6 – Concentração sérica de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídeos, em mg/dL, dos pacientes com deficiência de hormônio do crescimento ao reteste.

<b>Perfil lipídico</b>	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mínimo</b>
Colesterol total	184,33	158	52,36	271	126
LDL-colesterol	101,6	87	38,06	183	72,4
HDL-colesterol	44,88	45	16,61	70	26
Triglicerídeos	89,33	59	75,29	219	25

Fonte: protocolo de estudo aplicado no SEP-HIJG, em 2004.

Tabela 7 – Distribuição, em valores absoluto e percentual, dos pacientes deficientes ao reteste, com alteração da concentração sérica de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídeos, segundo o tipo de deficiência hipofisária apresentada na infância.

<b>Perfil lipídico</b>	<b>Pacientes portadores de Deficiência isolada de HC</b>	<b>Pacientes portadores de Hipopituitarismo</b>	<b>Total</b>
<b>Col tot<sup>1</sup> &gt; 200 mg/dL</b>	1 (25,0%)	3 (75,0%)	4 (100,0%)
<b>LDL-col<sup>2</sup> &gt;100 mg/dL</b>	-	3 (100,0%)	3 (100,0%)
<b>HDL-col<sup>3</sup> &lt; 40 mg/dL</b>	1 (25,0%)	3 (75,0%)	4 (100,0%)
<b>TG<sup>4</sup> &gt; 150 mg/dL</b>	-	2 (100,0%)	2 (100,0%)

Fonte: protocolo de estudo aplicado no SEP-HIJG, em 2004.

1- Colesterol total

2- LDL-colesterol

3- HDL-colesterol

4- Triglicerídeos

Verificou-se que dois pacientes com deficiência de hormônio do crescimento ao reteste (22,22%), ambos portadores de hipopituitarismo, apresentaram HDL-colesterol e colesterol total alterados simultaneamente e um paciente deficiente (11,11%), portador de hipopituitarismo, apresentou as quatro variáveis alteradas.

Tabela 8 – Concentração sérica de linfócitos T (subtipo CD3+), linfócitos B (subtipo CD 19+) por mm<sup>3</sup>, dos pacientes com deficiência de hormônio do crescimento ao reteste.

	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio padrão</b>	<b>Máximo</b>	<b>Mínimo</b>
Linfócitos T	1321,44	1430	543,39	1829	238
Linfócitos B	345,21	249	187,39	727	141

Fonte: protocolo de estudo aplicado no SEP-HIJG, em 2004.

Tabela 9 – Distribuição, em valores absoluto e percentual, dos pacientes com deficiência de hormônio do crescimento ao reteste, segundo a alteração da concentração sérica de linfócitos T (subtipo CD3+) e linfócitos B (subtipo CD 19+) por mm<sup>3</sup>.

<b>Linfócitos/mm<sup>3</sup></b>	<b>Pacientes portadores de Deficiência isolada de HC</b>	<b>Pacientes portadores de Hipopituitarismo</b>	<b>Total</b>
<b>Linfócitos T &lt; 700</b>	2 (66,7%)	1 (33,3%)	3 (100,0%)
<b>Linfócitos B &gt; 425</b>	2 (40,0%)	3 (60,0%)	5 (100,0%)

Fonte: protocolo de estudo aplicado no SEP-HIJG, em 2004.

Em relação aos valores séricos de fibrinogênio dos pacientes com deficiência de hormônio do crescimento ao reteste, as medidas descritivas verificadas foram: 2,25 +/- 0,8 g/L (média +/- desvio padrão), com valores máximo de 3,39 g/L e mínimo de 1,51 g/L, respectivamente, e mediana 2,42.

Verificou-se que nenhum paciente deficiente ao reteste apresentou concentração sérica de fibrinogênio superior a 3,75 g/L.

Em relação à proteína C reativa, dois pacientes deficientes ao reteste (22,22%), ambos portadores de deficiência isolada de HC, apresentaram concentração sérica superior a 6 mg/dL.



## 5 DISCUSSÃO

A deficiência de HC em adultos pode estar relacionada à história de deficiência de HC na infância e a alterações metabólicas refletidas no perfil lipídico, em marcadores imunológicos e inflamatórios<sup>1</sup>. Estudos relacionados à deficiência de HC em pacientes após término do tratamento com HC reforçam a importância desta síndrome clínica<sup>18</sup>. Esta síndrome pode ser assintomática ou apresentar-se com sintomas ou sinais inespecíficos, relacionados à alterações antropométricas e metabólicas.

Estudo realizado por Nicolson et al<sup>28</sup>, com 88 pacientes adultos com deficiência de HC na infância, portadores de deficiência isolada de HC ou hipopituitarismo, utilizando o TTI e valor de corte de 3,46 µg/L para deficiência de HC, verificou que 53,1% dos deficientes de causa idiopática apresentaram deficiência ao reteste.

Tauber et al<sup>30</sup>, em estudo com 131 pacientes adolescentes, no primeiro ano após tratamento com HC, verificou que 23% dos pacientes apresentaram picos de HC inferiores a cinco µg/L ao teste provocativo com clonidina e betaxolol; dos pacientes com deficiência isolada de HC, 17% apresentaram pico de HC inferior a 5 µg/L.

Longobardi et al<sup>32</sup>, em estudo com 69 adultos com deficiência de HC na infância, verificou que 60,87% dos pacientes com deficiência isolada apresentaram-se deficientes ao TTI, utilizando valor de corte de 10 µg/L.

Colao et al<sup>33</sup>, estudando dez pacientes com deficiência de HC (cinco portadores de hipopituitarismo e cinco portadores de deficiência isolada), após seis meses do término da reposição hormonal, verificaram concentração sérica de IGF-1 estatisticamente inferior nos pacientes com hipopituitarismo.

Em revisão de artigos realizada por De Boer e Van der Veen<sup>31</sup>, os autores verificaram que pacientes portadores de hipopituitarismo apresentam manutenção da deficiência de HC ao reteste com maior frequência em relação aos portadores de deficiência isolada. Analisando dois estudos com pacientes portadores de hipopituitarismo, verificaram que 83% e 89% dos pacientes apresentaram deficiência de HC ao TTI<sup>31</sup>.

No presente estudo, nove pacientes (64,28%) apresentaram deficiência do eixo HC-IGF-1 ao reteste, resultado semelhante ao verificado por Nicolson et al<sup>28</sup>, apesar da

pequena casuísta descrita no atual estudo. Do total de pacientes, cinco (50%) dos portadores de deficiência isolada e quatro (100%) dos portadores de hipopituitarismo apresentaram-se deficientes ao reteste.

Os resultados encontrados no presente estudo não foram semelhantes aos encontrados por Tauber et al<sup>30</sup>, provavelmente a diferença dos testes provocativos aplicados, apesar do valor de corte ter sido o mesmo. De acordo com De Boer e Van der Veen<sup>31</sup>, o TTI apresenta maior acurácia em adultos e induz maior liberação de HC do que outros testes como a clonidina. O uso da clonidina não é recomendado porque em adultos saudáveis não foi demonstrado diferenças entre a clonidina e placebo na provocação da secreção de HC<sup>31</sup>.

Conforme proposto por Rosenfeld<sup>16</sup>, utilizou-se os níveis de IGF-1 para diagnóstico da deficiência de HC em pacientes portadores de hipopituitarismo. De acordo com Martinelli Jr.<sup>5</sup>, valores de IGF-1 inferiores a 70 µg/mL em indivíduos pré-púberes e adultos ou níveis inferiores a 170 µg/mL em indivíduos púberes, são altamente sugestivos de deficiência do eixo HC –IGF-1. Hartman et al<sup>34</sup> sugerem que, em pacientes portadores de hipopituitarismo, níveis de IGF-1 inferiores a 84 µg/mL indicam deficiência de HC com valor preditivo positivo de 95%. No presente estudo, utilizou-se o valor de corte de 50 µg/mL, conforme previamente estabelecido pelo laboratório que realizou os exames. Apesar da diferença entre os valores de corte para IGF-1 utilizados na rotina laboratorial e os recomendados na literatura<sup>5,34</sup> esta diferença não comprometeu os resultados obtidos no presente estudo, pois nenhum paciente apresentou concentração sérica de IGF-1 entre 50 a 84 µg/mL. Os resultados no atual estudo coincidem com os obtidos na literatura<sup>4</sup>, ou seja, verificou-se que os pacientes com hipopituitarismo apresentam uma tendência maior à manutenção da deficiência de HC quando comparados aos portadores de deficiência isolada. Estes resultados sugerem que, todos os pacientes com deficiência de HC na infância, principalmente os portadores de hipopituitarismo, devem ser retestados após término do tratamento para identificar os que persistem com a deficiência<sup>35</sup> e que seriam, portanto, beneficiados com a reintrodução da reposição hormonal.

O período pós-tratamento a partir do qual deve ser realizado o reteste ainda não está definido. A GHRS, em consenso realizado em 2002<sup>12</sup>, sugere um a três meses após término do tratamento e Maghnie et al<sup>24</sup> recomendam um período de seis a 12 meses para reavaliação, principalmente para verificação da concentração de IGF-1.

O nível de corte utilizado por Longobardi et al<sup>32</sup> para caracterizar a deficiência de HC foi

de 10 µg/L, diferente do utilizado no presente estudo; assim, apesar das semelhanças dos resultados, é difícil estabelecer uma comparação entre ambos. Tal dificuldade deve-se à ausência de padronização do nível de corte a partir do qual se considera deficiência de HC em pacientes após o término do tratamento. Definir este critério seria útil para comparação entre os diversos estudos. Para tentar minimizar estas diferenças, a GHRS<sup>8</sup> estabeleceu como deficiência de HC níveis inferiores a cinco µg/L e elegeu o TTI como teste padrão ouro para provocação da secreção de HC. Por esta razão, foram estes o nível de corte e o teste de provocação utilizados no presente estudo.

Pelo fato de o HC ter ação lipolítica, sua deficiência tende a promover o acúmulo de tecido adiposo. A indução da lipólise em conjunto com a inibição da atividade da enzima lipase lipoproteica parecem ser os mecanismos de atuação do HC no adipócito<sup>5</sup>. Em base de dados do estudo KIMS (Pfizer® International Metabolic Database)<sup>37</sup>, um dos dois maiores estudos farmaco-epidemiológicos mundiais, verificou-se que 29% dos 1552 adultos com deficiência de HC apresentaram Índice de massa corporal (IMC) superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> (indicativo de obesidade<sup>37</sup>) e que o IMC foi mais elevado em portadores de hipopituitarismo. Estudos realizados por De Boer et al<sup>38</sup>, Cowan et al<sup>39</sup>, em adultos deficientes de HC, utilizando o método das pregas cutâneas, verificaram aumento da gordura corporal total e distribuição abdominal de gordura nestes pacientes em relação a grupo controle. No presente estudo, não foram encontradas alterações antropométricas indicativas de obesidade abdominal, ou seja, os dados obtidos não são semelhantes aos encontrados na literatura<sup>38,39</sup>. O método antropométrico utilizado no presente estudo, apesar de barato e facilmente aplicável, não permite a aferição direta do tecido adiposo<sup>37</sup>, o que pode ter contribuído para as diferenças verificadas, além do número reduzido de pacientes avaliados.

Em relação à avaliação antropométrica, não foi verificado nenhum paciente deficiente ao reteste com IC de 1,73 ou próximo a este valor. O valor de IC máximo verificado foi de 1,2. Na literatura pesquisada não foram encontrados estudos com pacientes com deficiência de HC utilizando-se o IC, índice antropométrico que começou a ser utilizado a partir da década de 90<sup>25</sup>. Considerando-se isoladamente a CC, que foi mensurada para o cálculo do IC, não foram verificados CC superior a 94 cm no sexo masculino ou 80 cm no sexo feminino, que são valores de CC considerados fatores de risco para doenças cardiovasculares, embora tais valores de corte sejam indicados para indivíduos adultos acima de 18 a 20 anos<sup>36</sup>. Para a faixa etária de 15 a 18-20 anos, ao qual pertenciam quatro pacientes deficientes ao reteste, não há

ainda parâmetros definidos, o que dificulta a escolha de um método para indivíduos desta faixa etária.

Adultos com deficiência de HC, quando comparados com indivíduos não deficientes, além de adiposidade visceral<sup>37</sup>, apresentam alterações de colesterol total e frações, principalmente de colesterol total e LDL-colesterol<sup>40</sup>.

Estudo realizado por Cuneo et al<sup>40</sup>, com 24 adultos deficientes, verificou níveis elevados de colesterol total em 39% dos pacientes.

Underwood<sup>41</sup>, em estudo com 64 pacientes com deficiência de HC na infância, após pelo menos um ano do término do tratamento hormonal, verificou que 45% apresentaram níveis de colesterol total acima de 200 mg/dL.

Conceição et al<sup>42</sup>, em estudo multicêntrico realizado em três estados brasileiros (Paraná, Rio de Janeiro e São Paulo), verificaram média de colesterol total em adultos deficientes um ano após tratamento de 224,8+/-44,6, 193,5+/-33,8 e 123,3+/-32,1 mg/dL, respectivamente.

No presente estudo, quatro pacientes deficientes ao reteste (44,5%) apresentaram valores séricos de colesterol alterados, resultado semelhante aos verificados na literatura<sup>40,41</sup>. Dos pacientes com alteração de colesterol total, um (25%) era portador de deficiência isolada e três (75%) de hipopituitarismo. A média de colesterol total nos pacientes deficientes ao reteste foi semelhante à verificada por Conceição et al<sup>42</sup>, no estado de São Paulo, onde a média de idades mais se aproximou à do presente estudo; nos estados do Paraná e Rio de Janeiro, a média de idades dos pacientes foi superior, o que pode ter contribuído para a concentração de colesterol total mais elevada em relação ao presente estudo.

Johannsson et al<sup>43</sup>, em estudo com 40 pacientes com hipopituitarismo ou deficiência isolada de HC, após dois anos de término do tratamento, verificaram que a descontinuação de HC resultou no aumento de LDL-colesterol; este perfil desfavorável era mais significativo nos pacientes com hipopituitarismo. Lanes et al<sup>44</sup>, em estudo transversal, comparando pacientes deficientes e grupo controle revelou resultados semelhantes. Estudo de De Boer e Van der Veen<sup>31</sup> encontrou níveis de LDL-colesterol aumentados em 23% dos 24 pacientes deficientes estudados. Colao et al<sup>33</sup> verificaram aumento estatisticamente significativo do LDL-colesterol em pacientes deficientes após seis meses de interrupção do tratamento com HC.

No presente estudo, os resultados da concentração sérica de LDL-colesterol foram semelhantes aos verificados na literatura<sup>31,33,43</sup>.

Em relação ao HDL-colesterol, De Boer e Van der Veen<sup>31</sup> não observaram alterações no estudo com 24 pacientes deficientes. No presente estudo, Quatro pacientes deficientes ao reteste (44,5%) apresentaram valor sérico de HDL-colesterol inferior a 40 mg/dL, sendo que 75% destes pacientes eram portadores de hipopituitarismo, o que pode ter contribuído para o maior percentual verificado em relação ao estudo de De Boer e Van der Veen<sup>31</sup>, pois portadores de hipopituitarismo tendem a manter a deficiência de HC com maior frequência comparados aos portadores de deficiência isolada de HC<sup>31</sup>.

Em relação à concentração sérica de triglicerídeos, Colao et al<sup>33</sup> verificaram, após seis meses da interrupção do tratamento, aumento dos níveis séricos de triglicerídeos em pacientes com deficiência isolada de HC e esta alteração foi superior nos portadores de hipopituitarismo. Cuneo et al<sup>40</sup> e Conceição et al<sup>42</sup> observaram resultados semelhantes ao atual estudo.

Relacionando os dados obtidos na literatura e no presente estudo, parece haver relação entre deficiência de HC e anormalidades no metabolismo lipídico. O HC possui ação lipolítica na gordura abdominal, aumenta a secreção hepática de lipoproteína de muita baixa densidade (VLDL) e induz a expressão dos receptores hepáticos de LDL-colesterol, promovendo a depuração de VLDL/LDL da circulação<sup>42</sup>. Assim, sua deficiência estaria relacionada principalmente às concentrações séricas de colesterol total e LDL-colesterol elevadas<sup>42</sup>.

A deficiência de HC em humanos não está associada frequentemente associada a alterações clínicas de imunossupressão<sup>45</sup>. Estudos relacionando deficiência de HC e imunidade verificaram que várias células imunes possuem receptores para HC ou IGF-1<sup>46</sup>, sugerindo uma ligação entre marcadores imunológicos e o eixo HC-IGF-1. De acordo com Sneppen<sup>45</sup>, o IGF-1 inibe a apoptose dos progenitores das linhagens mielóide e linfóide e promove a replicação das células progenitoras.

Sneppen et al<sup>45</sup>, em estudo com 19 pacientes portadores de hipopituitarismo, utilizando o método de citometria de fluxo para dosagem dos linfócitos, não verificaram alterações dos níveis de linfócitos T e B.

Estudo realizado por Lebl et al<sup>46</sup>, com dez pacientes adultos portadores de hipopituitarismo na infância, após término da terapia com HC, encontrou valores médios de linfócitos T CD3+ e linfócitos B CD 19+ de 1510 +/-110 e 340 +/- 70 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente. Os autores<sup>46</sup> observaram que os pacientes tenderam a apresentar níveis

absolutos superiores de linfócitos B CD19+ no período pós-Terapia. Para a diminuição dos níveis de linfócitos B, que estão envolvidos na imunidade humoral, durante o tratamento com HC, os autores propõem a hipótese de que o HC induz a formação de imunocomplexos, com maior consumo de linfócitos B e imunoglobulinas. Porém a tendência de níveis mais elevados de linfócitos B (e em particular de linfócitos B CD19+) mais elevados antes da reintrodução do tratamento com HC ainda não é conhecida<sup>46</sup>.

Os resultados obtidos no presente estudo, semelhantes aos verificados na literatura<sup>45,46</sup>, não são indicativos de deficiências humoral ou celular, o que coincide com a clínica apresentada por pacientes com deficiência de HC, nos quais geralmente não são observados sinais de distúrbios imunológicos<sup>15</sup>.

Estudos controlados verificaram que pacientes com deficiência de HC apresentam espessamento da camada íntima do endotélio, aumento da formação de placas ateroscleróticas e anormalidades dos fatores fibrinolíticos<sup>47</sup>.

Leonsson et al<sup>48</sup>, em estudo controlado com 34 pacientes deficientes, não encontraram aumento dos níveis séricos de fibrinogênio comparado ao grupo controle, pareado por idade, IMC e tabagismo.

Johansson et al<sup>49</sup> observaram níveis elevados de fibrinogênio em adultos com deficiência de HC quando comparados ao grupo controle, porém nesse estudo não foi questionado o tabagismo entre os pacientes.

Colao et al<sup>33</sup>, verificaram aumento da média dos níveis de fibrinogênio após seis meses da interrupção do tratamento com HC, em relação aos níveis durante o tratamento.

No atual estudo, apesar do tamanho da casuística avaliada, nenhum paciente deficiente ao reteste apresentou níveis séricos de fibrinogênio acima dos valores de referência, resultado semelhante ao verificado no estudo de Leonsson et al<sup>48</sup>.

A proteína C reativa, produzida no fígado em resposta à interleucina-6, é uma medida global indicativa do processo inflamatório. Apesar de várias causas potenciais para elevação de marcadores inflamatórios, resultados de vários estudos têm demonstrado que a concentração sérica de proteína C reativa tem alto valor preditivo para avaliação de risco vascular<sup>49</sup>.

Em relação aos níveis séricos de proteína C reativa, Leonsson et al<sup>48</sup> não verificaram alterações em pacientes deficientes comparados ao grupo controle.

A relação entre deficiência de HC e a elevação dos marcadores inflamatórios é também

questionada quando se observou decréscimo de proteína C reativa após 18 meses de terapia com HC em adultos deficientes<sup>13</sup> e que os pacientes deficientes que receberam placebo apresentaram níveis de proteína C reativa estatisticamente superiores ao grupo placebo.

Kvasnicka et al<sup>50</sup> não encontraram diferenças estatísticas após 12 meses de tratamento com HC em pacientes deficientes quando comparados ao grupo controle, mas verificaram aumento dos níveis de moléculas de adesão no endotélio vascular nos pacientes deficientes. A partir destas observações, os autores sugerem que o HC esteja envolvido na modulação da resposta inflamatória e que esta modulação ocorra no endotélio vascular<sup>50</sup>.

No presente estudo, dois pacientes deficientes ao reteste (22,22%), portadores de deficiência isolada de HC, apresentaram níveis séricos de proteína C reativa elevados; porém um destes pacientes havia relatado quadro de infecção de vias aéreas superiores uma semana antes dos exames, o que pode ter contribuído para a elevação da dosagem sérica de proteína C reativa neste paciente.

A terapia de reposição em adultos ou em pacientes com deficiência na infância visa à normalização da maioria destas anormalidades. Em relação ao perfil lipídico, a redução na concentração de colesterol total e LDL-colesterol são os efeitos mais comuns<sup>31</sup>. Estudos relacionados à distribuição da gordura corporal verificaram que as maiores reduções de adiposidade ocorrem na gordura abdominal e visceral<sup>50</sup>. Outro efeito potencialmente benéfico da reposição de HC é a diminuição da concentração sérica de proteína C reativa.

No Brasil, pesquisas descritivas ou analíticas relacionadas à deficiência de HC em adolescentes e adultos são escassas. A maioria dos dados obtidos relacionados ao tema provém de literatura internacional. Estudos multicêntricos são necessários, pois além de fornecerem dados epidemiológicos, possibilitam maiores discussões sobre as estratégias diagnóstica e terapêutica para os pacientes portadores de deficiência de HC.

## **6 CONCLUSÕES**

1. Pacientes tratados com HC podem manter a deficiência do eixo HC-IGF-1 após término do tratamento hormonal.
2. Nos pacientes deficientes ao reteste estudados, não há alterações antropométricas compatíveis com a deficiência de HC em adultos.
3. Pacientes com deficiência de HC ao reteste podem apresentar alterações laboratoriais dos níveis séricos de colesterol total e frações, triglicerídeos, linfócitos T e B (subtipos CD3+ e CD19+, respectivamente) e proteína C reativa.
4. A manutenção da deficiência do eixo HC – IGF-1 e as alterações laboratoriais tendem a ser mais freqüentes em portadores de hipopituitarismo do que em portadores de deficiência isolada de HC.



## 7 REFERÊNCIAS

1. Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, Carlsson L, Christiansen LS, Clemmons D, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 382-95.
1. Longui CA. Crescimento deficiente. In: Monte O, Longui CA, Calliari LEP. *Endocrinologia para o Pediatra*. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p.11-8.
3. De Boer H, Blok G, Van Der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995; 16(1): 63-86.
4. Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. Growth Hormone (GH) provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GH deficiency and the diagnostic value of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-3. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1195-201.
5. Martinelli Júnior CE, Oliveira CRP, Brito AVO, Costa FO, Silva PRC, Serpa MG, et al. Diagnóstico da deficiência de hormônio de crescimento, a rigor de IGF-1. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002; 46(1): 27-33.
6. Veldhuis JD, Giustina A. Strategies for appraising suspected growth hormone deficiency in the adult. *The Endocrinologist* 2000; 10: 34-50.
7. Silva, Maria Elizabeth Rossi. Baixa estatura: fisiopatologia e terapêutica. In: Cukiert A, Liberman B, organizador(es). *Neuroendocrinologia clínica e cirúrgica*. São Paulo: Lemos; 2002. p. 183-230.
8. Growth Hormone Research Society. Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 379-81.
9. Gregory JW. Metabolic effects of stopping growth hormone: body composition and energy expenditure. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15(5): 1347-50.
10. McCallun RW, Petrie JR, Dominiczar AF, Connel JM. Growth hormone deficiency and vascular risk. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 12(1): 1-33.

11. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, Phillips M, Schouten JA. Serum lipids levels in growth hormone-deficient men. *Metabolism* 1994; 43(2): 199-203.
12. Growth Hormone Research Society. Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (2): 379-81.
13. Sesmilo G, Biller BM, Llevadot J, Hayden D, Hanson G, Rifai N, et al. Effects of growth hormone administration on inflammatory and other cardiovascular risk markers in men with growth hormone deficiency. A randomized, controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2000; 133 (2): 11-22.
14. Geffner ME. Transition to the adult endocrine clinic: testing pituitary function – what tests and when? *Growth Hormone & IGF Research* 2003; 13: 117-21.
15. Geffner ME. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on T-and B-lymphocytes and immune function. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 423: 76-9.
16. Rosenfeld RG. Transitioning patients with childhood-onset growth hormone deficiency to treatment in adulthood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15 (5): 1361-5.
17. Growth Hormone Research Society. Consensus Guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (11): 3990-3.
18. Abs R. Update on the diagnosis of GH deficiency in adults. *Eur J Endocrinol* 148(2): 3-8, 2003.
19. Chasalow FI, Ginsberg LJ. Tolerance Testing in Pediatric Endocrinology: a practical approach. In: Fime L. *Pediatric Endocrinology*. 3<sup>a</sup> ed. New York: Lifshitz Fime, 1996. p. 861-85.
20. Galloway PJ, McNeill E, Paterson WF, Donaldson MD. Safety of the insulin tolerance test. *Arch Dis Child* 2002; 87 (4): 354-6.

21. Biller BMK, Sanuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2067-79.
22. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.196 de 10 out.1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União* 1996 out16;n. 201, seção 1: 21082-5.
23. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (BR). Diretrizes e normas Regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos [publicação on-line capturada em 14.set. 2003: 8 telas]. Disponível em: <http://www.cepsh.ufsc.br>.
24. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(4): 1324-8.
25. Heyward VH, Stolarczyk LM. Avaliação da composição corporal aplicada. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2000.
26. Petroski LE. Antropometria: Técnicas e Padronizações. 3ª ed. Porto Alegre: Pallotte, 1999.
27. Witzum JL, Steinberg D. As hiperlipoproteinemias. In: Bennett JC, Plum F. Cecil Tratado de Medicina Interna. 20ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997. p. 1199-210.
28. Nicolson A, Toogood AA, Rahim A, Shalet SM. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44(3): 311-6.
29. Wachasindhu S, Cotterill AM, Camacho-Hubner C, Besser GM, Savage MO. Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45(5): 553-6.
30. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 352-6.
31. De Boer H, Van der Veen EA. Why retest young adults with childhood-onset growth hormone deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7): 2032-6.

32. Longobardi S, Merola B, Pivonello R, Di Rella F, Di Somma C, Colao A, et al. Reevaluation of growth hormone (GH) secretion in 69 adults diagnosed as GH-deficient patients during childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1244-7.
33. Colao A, Di Somma C, Salerno M, Spinelli L, Orio F, Lombardi G. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3650-5.
34. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KKY, Clemmons DR, Chipman JJ. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 477-85.
35. Martins T, Bastos M, Leitão P, et al. Deficiency of growth hormone in children. Re-evaluation after therapeutic completion. *Acta Ned Port* 2000; 13 (5-6): 283-285.
36. Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness- a critical review. *Int J of Obes* 1998; 22: 719-27.
37. Mersebach H, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U. Body composition-methods and effects of growth hormone. In: Abs R, Feldt-Rasmussen U (editors). *Growth hormone deficiency in adults-10 years of KIMS*. Oxford, Oxford Pharmagenesis<sup>TM</sup> Ltd, 2004. p.117-126.
38. De Boer H, Blok GJ, Voerman HJ, De Vries PMJM, Van der Veen EA. Body composition in adult growth hormone deficient men, assessed by anthropometry and bioimpedance analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 833-7.
39. Cowan FJ, Evans WD, Gregory JW. Metabolic effects of discontinuing growth hormone treatment. *Arch Dis Child* 1999; 80: 517-23.
40. Cuneo RC, Salomon F, Watts GF, Hesp R, Sonksen PH. Growth hormone treatment improves serum lipids and lipoproteins in adults with growth hormone deficiency. *Metabolism* 1993; 42(12): 1519-23.
41. Underwood LE, Attie KM, Baptista J. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo- controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11): 5273-80.
42. Conceição FL, Boguszewski CL, Meister LHF, Zaninelli DCT, Radominski RB, Knoepfelmacher M, Vaisman M. Deficiência de GH em adultos: resultados do estudo multicêntrico brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47(4): 312-22.

43. Johansson JO, Landin K, Tengborn L, Rosen T, Bengtsson BA. High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscler Throm* 1994; 14(3): 434-7.
44. Lanes R, Gunczler O, Lopez E, Esaac S, Villaroel O, Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-median thickness, and lipoprotein levels in growth hormone-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3): 1061-5.
45. Sneppen SB, Mersebach H, Ullum, Feldt-Rasmussen U. Immune function during GH treatment in GH-deficient adults: an 18-month randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Clin Endocrinol* 2002; 57: 787-92.
46. Lebl J, Sediva A, Snajderova M, Pruhova S, Rakosnikova V. Immune system in adults with childhood-onset growth hormone deficiency: effect of growth hormone therapy. *Endocri Regul* 2000; 34: 169-73.
47. Cuneo RC. Efficacy of GH replacement therapy: lipid and cardiovascular effects. *The Endocrinologist* 1998; 8(6): 225-305.
48. Leonsson M, Hulthe J, Johannsson G, Wiklund O, Wikstrand J, Bengtsson BA, Oscarsson J. Increased interleukin-6 levels in pituitary-deficient patients are independently related to their carotid intima-media thickness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59(2): 242-50.
49. Rifai N, Ridker PM. Inflammatory markers and coronary heart disease. *Current Opin Lipidol* 13: 383-9.
50. Kvasnicka J, Marek J, Kvasnicka T, Weiss V, markova M, Stepan J, Umlaufova A. Increase of adhesion molecules, fibrinogen, type-1 plasminogen activator inhibitor and orosomucoid in growth hormone (GH) deficient adults and their modulation by recombinant human GH replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52(5): 543-8.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado de acordo com a Normatização para Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação em Medicina, resolução nº 001/2001, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina em 05 de julho de 2001.

## APÊNDICES

## APÊNDICE 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Meu nome é Vivian Karla Brognoli Franco, acadêmica de Medicina, e estou desenvolvendo a pesquisa **“Avaliação Antropométrica e Laboratorial de Pacientes com Diagnóstico de Deficiência de Hormônio do Crescimento na Infância após Término de Reposição Hormonal”**, com os objetivos de retestar os pacientes que tiveram diagnóstico de deficiência do Hormônio do Crescimento e que completaram o tratamento com este hormônio para verificar quais pacientes mantêm a deficiência e descrever características laboratoriais relacionadas às funções da tireóide, imune e inflamatória. Este estudo é necessário porque a deficiência do hormônio de crescimento em adultos pode alterar alterações metabólicas que podem levar a um maior risco de morbidade cardiovascular.

Serão realizados: 1) história clínica e exame físico para medidas de peso, estatura e comprimento da cintura 2) coleta de sangue para dosagem de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos, IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina), que é um marcador da secreção do hormônio do crescimento, linfócitos T e B para verificar a função imune, fibrinogênio e proteína C reativa para avaliar a função inflamatória., 4) será realizado o teste provocativo da secreção de hormônio do crescimento com insulina (se você é portador de hipopituitarismo, ou seja, possui outras deficiências hormonais além da deficiência de hormônio do crescimento, não será realizado o teste provocativo com insulina). O teste será realizado com a injeção de insulina e os níveis de hormônio de crescimento e de glicose serão verificados de 15 em 15 minutos até 1 hora.

Para a realização desta pesquisa, você será submetido a um procedimento de coleta de 20 mL de sangue. A coleta será realizada pelo laboratório Ciência, no Hospital Infantil Joana de Gusmão, com condições rigorosas de higiene. Pode ocorrer dor e hematoma no local da coleta do sangue, porém são de pouca gravidade, como em qualquer exame de sangue feito rotineiramente. Na realização do teste de tolerância à insulina, pode haver suor excessivo, palidez e palpitação, por isso durante a realização do teste, você será acompanhado por um médico.

Esperamos que este estudo ressalte a importância de retestar pacientes com deficiência de hormônio do crescimento, mesmo após terem completado o tratamento com reposição

hormonal. Espera-se que alguns pacientes retestados mantenham a deficiência deste hormônio. Nos pacientes em que a persistência da deficiência hormonal ocorrer, é esperado que os mesmos apresentem alguma alteração cardiovascular, ou antropométrica, e por este motivo seriam beneficiados com a reintrodução do tratamento com hormônio do crescimento.

Se você tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato pelo telefone 91011729. Se você estiver de acordo em participar, posso garantir que as informações e o material coletado fornecidos serão sigilosos e só terão acesso a eles o pesquisador o professor orientador da pesquisa. Estes dados só serão utilizados neste trabalho. A sua participação neste estudo é voluntária, não sendo prevista qualquer tipo de remuneração.

**Assinaturas:**

**Pesquisadora Responsável:** \_\_\_\_\_  
**Vivian Karla Brognoli Franco**

**Orientadora:** \_\_\_\_\_  
**Dra. Marilza Leal Nascimento**

Eu, \_\_\_\_\_, fui esclarecido sobre a pesquisa “Avaliação Antropométrica e Laboratorial de Pacientes com Diagnóstico de Deficiência de Hormônio do Crescimento na Infância após Término de Reposição Hormonal” e concordo que meus dados sejam utilizados na realização da mesma.

**Florianópolis, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_.**

**Assinatura:** \_\_\_\_\_

**RG:** \_\_\_\_\_

APÊNDICE 2

Protocolo de Pesquisa

Hospital Infantil Joana de Gusmão  
Serviço de Endocrinologia Pediátrica

**Protocolo de pesquisa**  
**Avaliação antropométrica e laboratorial de pacientes com deficiência de**  
**hormônio do crescimento após término de terapia de reposição hormonal**

Nome:  
Registro:  
Idade atual:  
Sexo: ( ) masculino      ( ) feminino

**Avaliação Clínica**

Idade ao término do tratamento com HC:  
Duração do tratamento com HC:  
Período de encerramento do tratamento com HC:  
Índice de Conicidade:

**Avaliação Laboratorial**

( ) Teste de Tolerância à Insulina

Basal:	HC	Glicemia
15':		
30' :		
45' :		
60' :		

Colesterol total	Linfócitos T
LDL-colesterol	Linfócitos B
HDL-colesterol	Fibrinogênio
Triglicerídeos	Proteína C reativa
IGF-1	

## ANEXOS

## ANEXO 1

Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos

## ANEXO 2

### Gráfico de Desenvolvimento Estatural (NCHS)